OSPEDALE MAGGIORE DI MILANO
Comparto di Medicina Interna
diretto dal Primario Prof. EDOARDO BONARDI

25

Dott. A. TORCHIO

RICERCHE CLINICHE PRELIMINARI

SULLE

proprietà cardiocinetiche

DELLA

FORGENINA

Estratto dal giornale "L'Ospedale Maggiore"
Anno I. - 1906.



MILANO
Stabilimento G. Modiano & C.
1906.

OSPEDALE MAGGIORE DI MILANO
Comparto di Medicina Interna
diretto dal Primario Prof. EDOARDO BONARDI

DOTT. A. TORCHIO

RICERCHE CLINICHE PRELIMINARI

SULLE

proprietà cardiocinetiche

DELLA

FORGENINA

Estratto dal giornale "L'Ospedale Maggiore"
Anno I. - 1906.



MILANO
Stabilimento G. Modiano & C.
1906.

OSPEDALE MAGGIORE DI MILANO
Comparto di Medicina interna
diretto dal Primario Prof. EDOARDO BONARDI

Ricerche cliniche preliminari sulle proprietà cardiocinetiche della forgenina

per il Dott. A. TORCHIO.

Per quanto riguarda la composizione chimica, i caratteri fisici ed organolettici della forgenina, le sue proprietà fisiologiche e farmacologiche, mi riferisco alla comunicazione fatta dal Dottor Piccinini in seno della Società milanese di Biologia e Medicina nella riunione del 15 maggio u. s. e successivamente pubblicata negli Atti di detta Società.

Qui mi basta di ricordare le conclusioni generali e più interessanti, a cui giunse il Dott. Piccinini dopo una lunga serie di esperienze sulle cavie. sui conigli e sui cani e colla analisi della struttura molecolare del nuovo composto; per il quale ordine di ricerche egli, oltre essere versato così nelle dottrine chimiche come nelle biologiche, potè altresì disporre, per motivi speciali d'ambiente, della massima larghezza ed opportunità di mezzi.

I° La forgenina, o formiato di tetra-metil-ammonio, è estremamente attiva, tanto che essa riesce tossica alle dosi di 1 a 2 cgr. per ogni Kg. di animale, iniettata ipodermicamente;

II° La sua azione è prevalentemente bulbare; rapidamente paralizzante d'altri centri, essa è però (forse anche per altra via fisiologica, all'infuori del centro specifico bulbare) spiccatamente stimolante del cuore.

Confortato da questi reperti, interpretati senza pretesa di assolutezza, ma col sicuro intuito di una mente da lungo tempo addestrata agli studi farmacologici, il Dott. Piccinini si tenne autorizzato a consegnare il suo preparato al medico pratico perchè ne sperimentasse nell'uomo il valore terapeutico. A

tal uopo affidò il rimedio a parecchi medici perchè, l' uno all' insaputa dell'altro, lo studiassero a loro posta e riferissero poscia ciascuno i risultati delle singole osservazioni.

Io pure ebbi dall'egregio collega questo incarico, che accettai di buon grado, ed eseguii col consenso del Primario Prof. Bonardi nelle Sala S. Fedele, dopo averne ottenuta la facoltà dall' Onorevole Direzione medica dell' Ospedale Maggiore.

Poichè la forgenina non era mai stata impiegata precedentemente nella terapia umana, ignorandosi la reale portata del suo potere tossico per il motivo che non si potevano a priori applicare all'uomo i reperti delle esperienze di laboratorio, non solo era giustificato, ma necessario, all'inizio, un uso prudente; di più l'assenza di precise indicazioni terapeutiche rendeva incerta e difficile la scelta dei malati di prova. Per ciò, sebbene delle esperienze fisiologiche e farmacologiche previamente istituite sulla forgenina, derivasse non poca luce al concetto della sua posologia e delle applicazioni pratiche, tuttavia la mancanza del controllo clinico m'imponeva un certo riserbo.

Fu per queste ragioni consociate di cautela e di deficienza d'indicazioni terapeutiche che in queste mie ricerche preliminari mi limitai alle piccole dosi, da un mezzo a due centigr. per volta e per giorno, e che prescelsi casi i quali dal nostro punto di vista fossero paragonabili all'uomo allo stato normale, cioè individui robusti, per lo più in periodo di avanzata convalescenza, od affetti da forme nervose funzionali, escludendo a bello studio i malati gravi acuti e quelli in cattive condizioni generali.

In questo primo ordine d'indagini adunque mi proposi di definire gli effetti fisiologici della forgenina nell'uomo, e dall'analisi di essi indurre le possibili indicazioni terapeutiche e le norme di ulteriori ricerche cliniche.

Tali essendo le basi ed i concetti direttivi del presente lavoro, il mio compito si presentava complesso e vasto; non potevo pretendere di addivenire alla dimostrazione dei singoli attributi fisiologici della forgenina per un'unica via e con un'unica serie di ricerche. Uno studio generico avrebbe portato a conclusioni generiche, imprecise, e quindi insufficienti al nostro scopo. Per ciò chiara risultava la opportunità di circoscrivere il campo d'osservazione ad uno o più punti speciali, prescelti in base a fondati concetti di presunzione emergenti dai reperti sperimentali e dalle analogie farmacologiche. E poichè l'esperimento aveva dimostrato che la forgenina è prevalentemente dotata di proprietà eccitatrici centrali e precisamente del midollo allungato, era naturale supporre un'analoga azione nell'uomo e cioè un'influenza sui centri bulbari ed in particolare sul centro circolatorio; di qui lo speciale indirizzo del presente lavoro, al quale mi accinsi con entusiasmo e simpatia, non essendo nuovo a questo genere di studî sull'apparecchio cardiovascolare.

Questo lavoro ha pertanto lo scopo d'indagare e controllare, nel modo più consono alle esigenze della clinica, l'influenza della forgenina sulla circolazione, intesa questa nel senso più lato, cioè ne' suoi essenziali fattori, energia e ritmo del cuore, elasticità e contrattilità delle arterie, tensione sanguigna. Le variazioni dei battiti del cuore allo stato normale e sotto l'azione del farmaco di prova, le rispettive modificazioni del tono arterioso, della pressione e dei caratteri propri del polso sono i capisaldi di questo studio.

Ho avuto cura, nei giorni precedenti alle ricerche, di seguire in ogni individuo l'andamento del polso e della tensione, onde stabilire quale fosse normalmente il grado di relativa od assoluta stabilità dell'equilibrio funzionale

circolatorio, allo scopo di eliminare una causa di errore nella interpretazione successiva dei reperti colla forgenina.

Fissati i limiti delle ordinarie oscillazioni individuali rispetto la pressione e il numero dei polsi, iniziai le prove: usai costantemente la via ipodermica, iniettando dapprima un mezzo cc. per volta e pro die di una soluzione acquosa di forgenina al centesimo, crescendo successivamente la dose ed il numero giornaliero delle iniezioni, senza però mai oltrepassare la quantità di due cc. al giorno.

Entrando ora ad esporre i miei risultati, passo sopra alle storie cliniche ed alla descrizione metodica delle singole osservazioni, non solo per ragioni di brevità, ma anche perchè un minuzioso notiziario clinico avrebbe per noi scarso interesse e nessuna pratica utilità.

Il nostro compito dev'essere essenzialmente un lavoro di comparazione, il rilievo cioè delle modificazioni funzionali dell'apparato circolatorio per l'uso della forgenina; a questo fine meglio del metodo descrittivo risponde la rappresentazione grafica da me preferita.

Nei diagrammi che seguono ho appunto riprodotto le curve del polso e della tensione, ottenute rispettivamente cogli apparecchi del Marey e del Riva-Rocci; le linee punteggiate corrispondono alla stato normale, le altre rappresentano le modificazioni determinate dal farmaco mezz'ora od un'ora dopo la sua somministrazione sottocutanea; l'esame comparato, al quale ci accingiamo, viene, come vedremo, infinitamente agevolato da questi diagrammi.

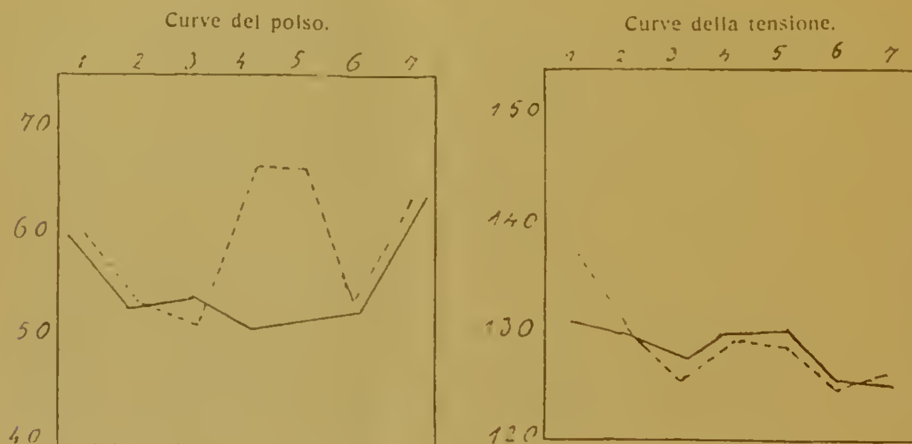
Ma, prima di entrare nell'analisi minuta di essi, voglio premetter qualche parola sui rilievi clinici collaterali, da cui io non potevo prescindere in modo assoluto. L'irritazione locale del rimedio è nulla od affatto trascurabile; io ho potuto ripetere più iniezioni di forgenina in soggetti con sistema nervoso estremamente irritabile, e per quanto richiamassi colle mie domande la loro attezione sul fenomeno dolore, ebbi sempre risposta negativa; a ciò contribuisce certamente il fatto che la forgenina è un composto stabile ed inalterabile, qualità queste di non poco pregio per un farmaco destinato prevalentemente agli usi ipodermici. La stessa innocuità possiede il rimedio per quello che riguarda il potere tossico generale nei limiti delle dosi da me usate; riguardo il cuore non provocò mai il minimo inconveniente, come cardiopalmo, aritmia di polso, minaccia di collasso o qualsiasi molestia precordiale; così dal lato del respiro non tachipnea o senso d'affanno.

Rispetto gli altri visceri, sensi specifici, centri nervosi, riscontrai parimenti la costante assenza di dannosi fenomeni secondari: non nausea, vomito o turbe intestinali, non parestesie, non convulsioni, paresi, paralisi o sensazione di stanchezza, non esantemi od eruzioni cutanee, non sudori, non ambliopia, non parestesie acustiche, nessun accenno di cefalea, vertigine, delirio o deliquio, tutti disturbi spiacevoli, che, or l'uno or l'altro, si accompagnano spesso ai comuni rimedi ad azione eroica, pure nelle dosi medicamentose. Invece constatai in tutti i casi un senso deciso di euforia, che veniva spontaneamente deposto dai pazienti, così che essi stessi, come raramente avviene, desideravano e reclamavano la iniezione, che portava loro uno spiccato benessere generale.

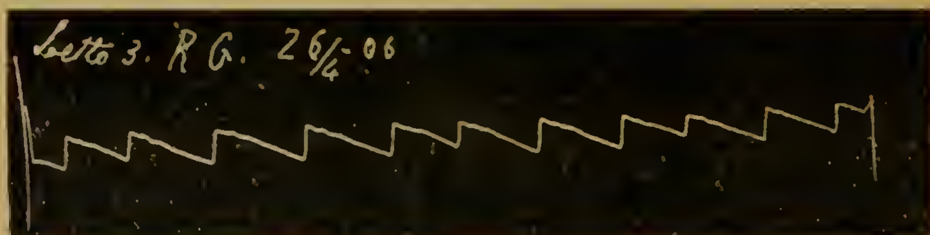
CASO I. [1] — Restelli Giulio, d'anni 18, contadino. Sviluppo regolare, abito linfatico, temperamento eretistico.

Diagnosi clinica: Paralisi periferica del facciale di sinistra. Normalmente polso di modica intensità, piuttosto molle, ritmico, di frequenza variabile 54-90 al minuto — differenza 36; tensione mm. 125-145 — differenza 20.

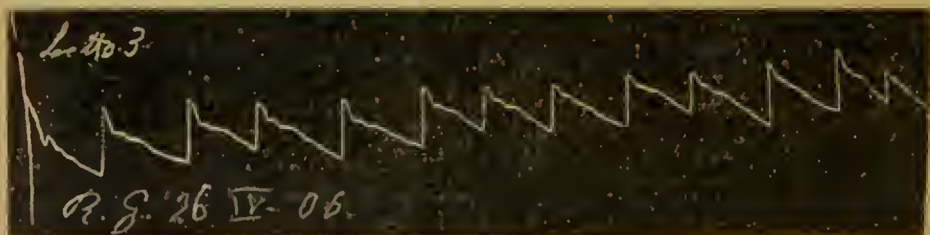
Nel periodo di prova, polso intenso, ampio, pieno, frequenza 64-51 — differenza 13; tensione mm. 125-132 — differenza 7.



TRACCIATI DEL POLSO.



Prima della iniezione di forgenina.



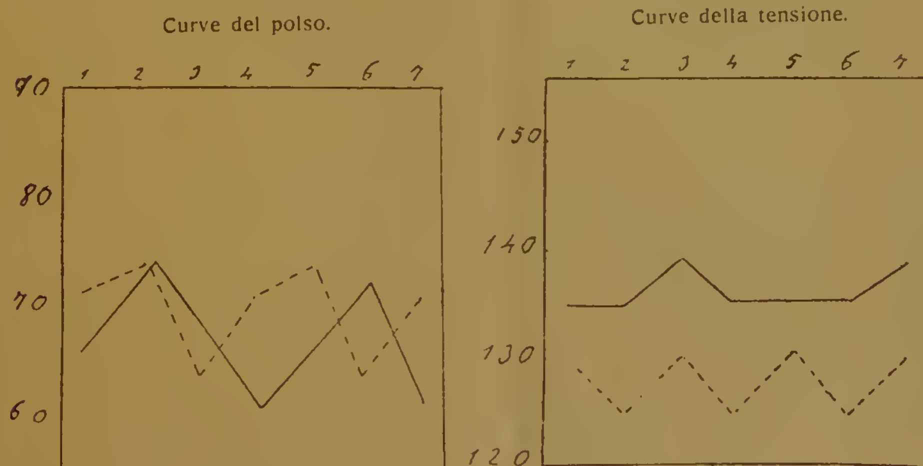
Dopo la iniezione.

[1] Tutte le presenti ricerche furono eseguite dall'aprile al giugno del corrente anno.

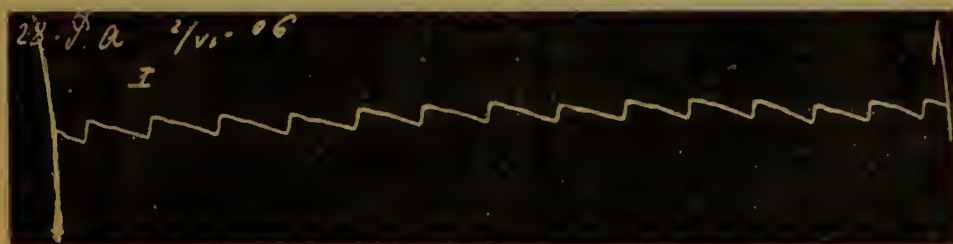
CASO II. — Piacentini Angelo, d'anni 28, muratore. Soggetto bene sviluppato e robusto.

Diagnosi clinica: Pleuropolmonite destra. Guarito Normalmente, polso ritmico, piano, contratto, con carattere di lentezza, frequenza 54-74 — differenza 20; tensione mm. 125-130 — differenza 5.

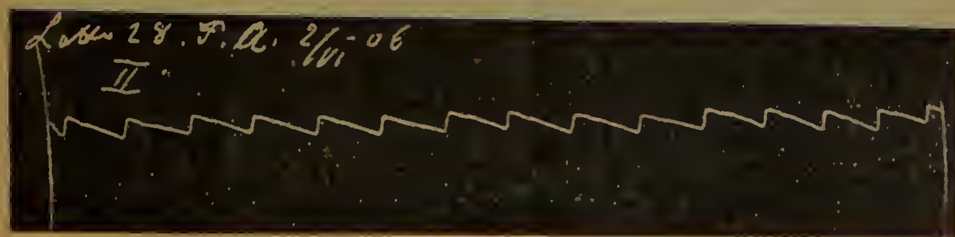
Dopo la forgenina, polso ritmico, intenso, ampio, con carattere di minore lentezza, frequenza 62-74 — differenza 12; tensione mm. 135-138 — differenza 3.



TRACCIATI DEL POLSO.



Prima della iniezione di forgenina.

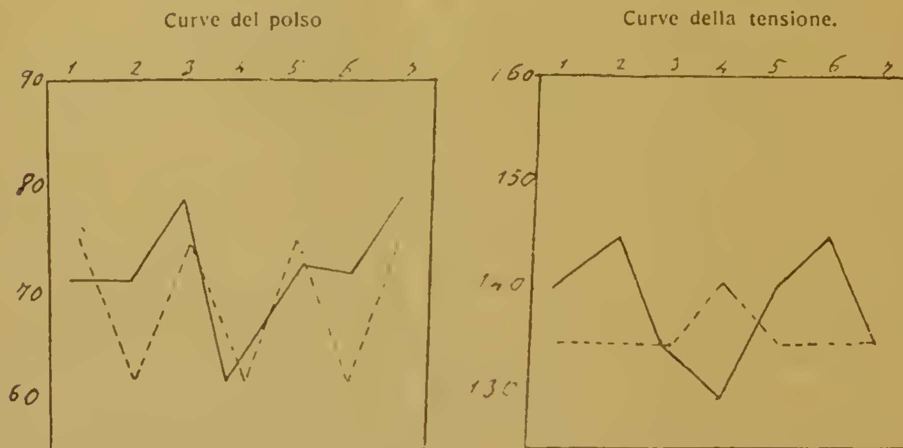


Dopo la iniezione.

CASO III. — La China Pietro, di 25 anni, bracciante.

Diagnosi clinica: Pleuropolmonite. Guarito. Normalmente, polso ritmico, regolare, abbastanza pieno e valido, frequenza 60-78 — differenza 18; tensione mm. 130-140 — differenza 10.

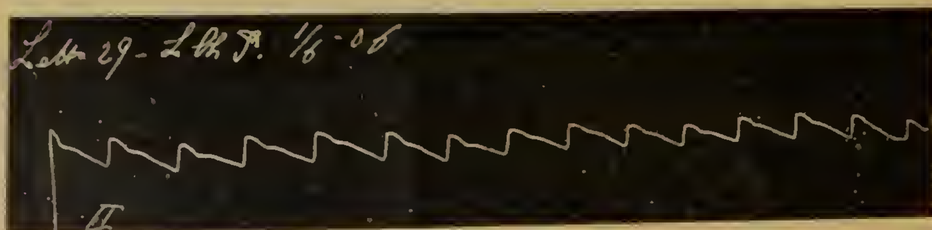
Dopo la forgenina, polso più forte, piano, sempre regolare e ritmico, frequenza 62-78 — differenza 16; tensione mm. 130-145 — differenza 15.



TRACCIATI DEL POLSO



Prima della iniezione di forgenina.



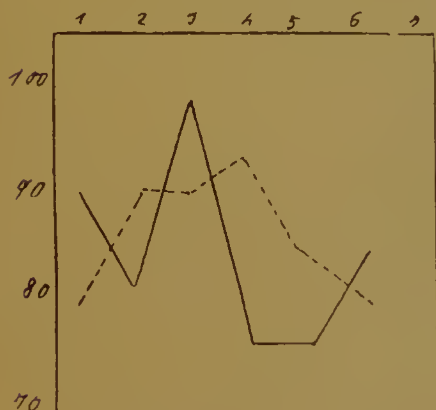
Dopo la iniezione.

CASO IV. — Lentati Giuseppe, d'anni 18, contadino.

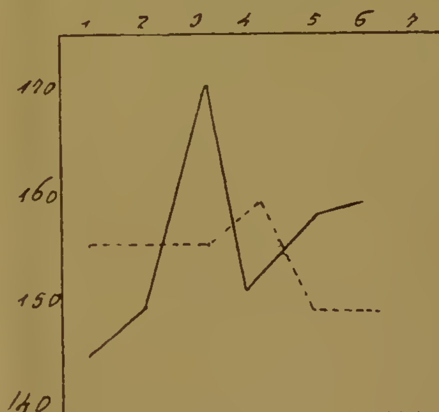
Diagnosi clinica: Pleurite essudativa destra. Guarito. Soggetto eccitabile, emozionabile, con accessi di cardiopalmo. Polso ampio, piuttosto molle, a tipo clorotico, ritmico, uguale, frequenza 75-116, differenza 41; tensione mm. 145-170, differenza 25.

Dopo la forgenina, polso più forte ed ampio, piano, ritmico, uguale, frequenza 76-98 — differenza 22; tensione mm. 146-170 — differenza 24.

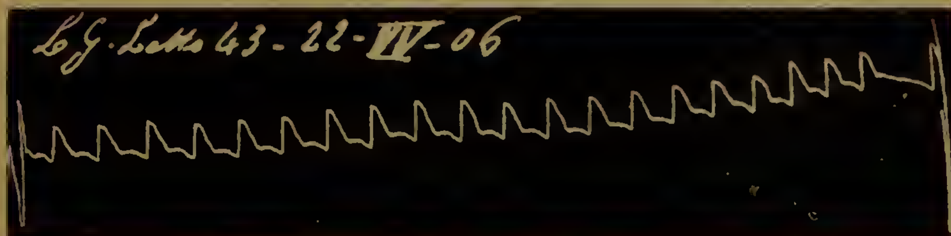
Curve del polso.



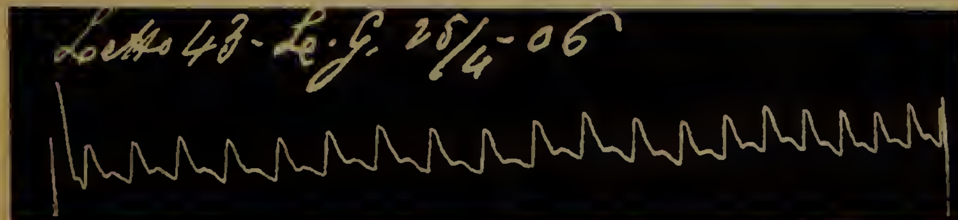
Curve della tensione.



TRACCIATI DEL POLSO.



Prima della iniezione della forgenina.

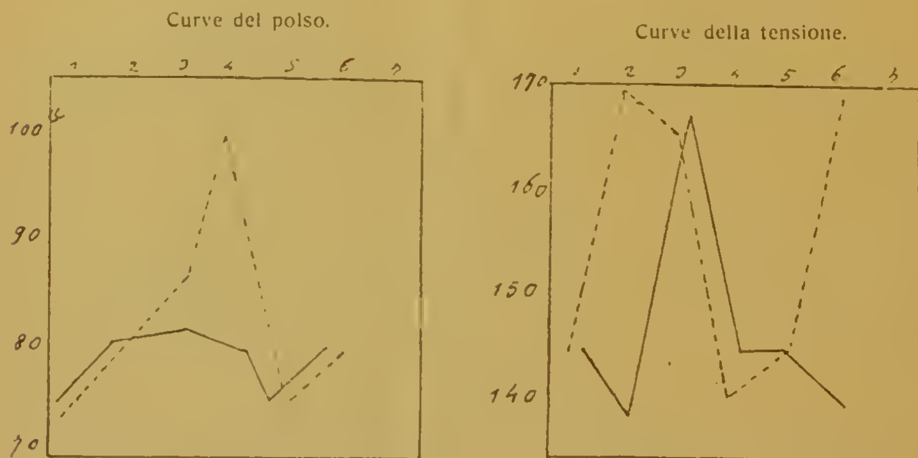


Dopo la iniezione.

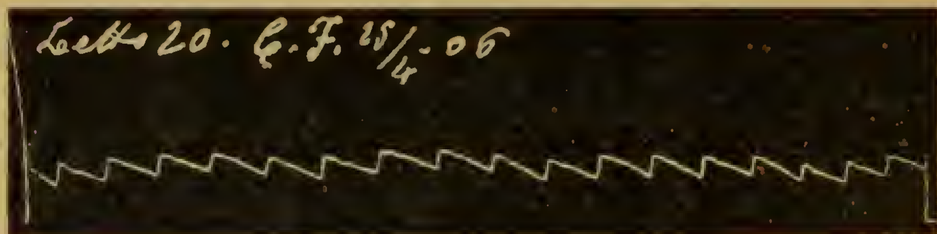
Caso V. — Cavaretti Francesco, d'anni 31, muratore.

Diagnosi clinica: Mialgia in soggetto isterico. Normalmente, polso instabile, piccolo, molle, ineguale, frequenza 72-100 — differenza 28; tensione mm. 142-170 — differenza 28.

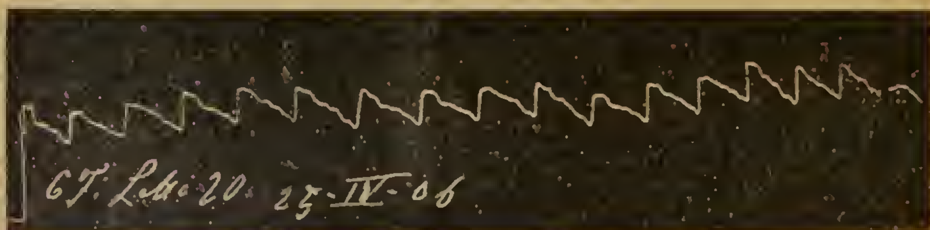
Dopo la forgenina, polso valido, ampio, ritmico ed uguale; frequenza 75-80, differenza 5; tensione mm. 140-166 — differenza 26.



Tracciati del polso.



Prima della iniezione di forgenina.



Dopo la iniezione.

Di numerosi altri casi studiati non abbiamo creduto di qui portare i tracciati e le grafiche; ci siamo limitati a riportare solo i più tipici, per non estendere inutilmente il lavoro: la casuistica completa, sulla quale si basano le conclusioni più avanti esposte, comprende più di *venti casi*, dei quali tutti teniamo le grafiche. (1)

Vediamo ora quali conclusioni possiamo dedurre anche semplicemente dai diagrammi e daî dati numerici suesposti, considerati tanto isolatamente, quanto nei loro reciproci rapporti. Il primo fatto che si appalesa alla nostra osservazione è il disordinato modo di decorrere delle curve, sia della frequenza del polso che della tensione; a prescindere da qualche isolato diagramma in cui le due curve mantengono un certo parallelismo, in tutti gli altri spicca la massima irregolarità d'andamento; tratti più o meno paralleli si alternano con tratti di ascesa o discesa nella più disparata vicenda, nè è raro il caso di trovare lungo la stessa linea delle punte dí massima elevazione accanto alle più grandi depressioni.

Quello però che, già di primo acchito, possiamo stabilire è: che le maggiori differenze, sia di numero che d'intensità, sono a carico del polso più che della tensione; questo fatto non deve recar meraviglia quando si pensi che anche normalmente la pressione arteriosa è un fenomeno di gran lunga più stabile, che non la frequenza dei battiti cardiaci.

La mancanza di un caratteristico modo di svolgersi delle curve potrebbe, a tutta prima, far pensare che la forgenina non abbia sul cuore e sui vasi una influenza decisa, nè tipica, nè costante; ma ciò non è. Se non ci arrestiamo alla superficiale osservazione dei fatti, ma approfondiamo la disamina ai minuti particolari ed ai vicendevolî rapporti, sforzandoci d'interpretarli non già con criteri unilaterali, ma con vedute un po' larghe e generali, non solo troveremo modo d'orientarci in mezzo alle disparità dei reperti, ma potremo altresì renderci conto delle apparenti contraddizioni e dimostrare con sufficienza, se non con matematica esattezza, la verità alla quale miriamo.

Se facciamo il computo dei reperti sulla tensione e sul polso in tutte le loro combinazioni, non riferendoci ai soli 5 casi riportati, ma a tutto il complesso delle osservazioni fatte, troviamo le percentuali riportate nei diagrammi alla pagina seguente.

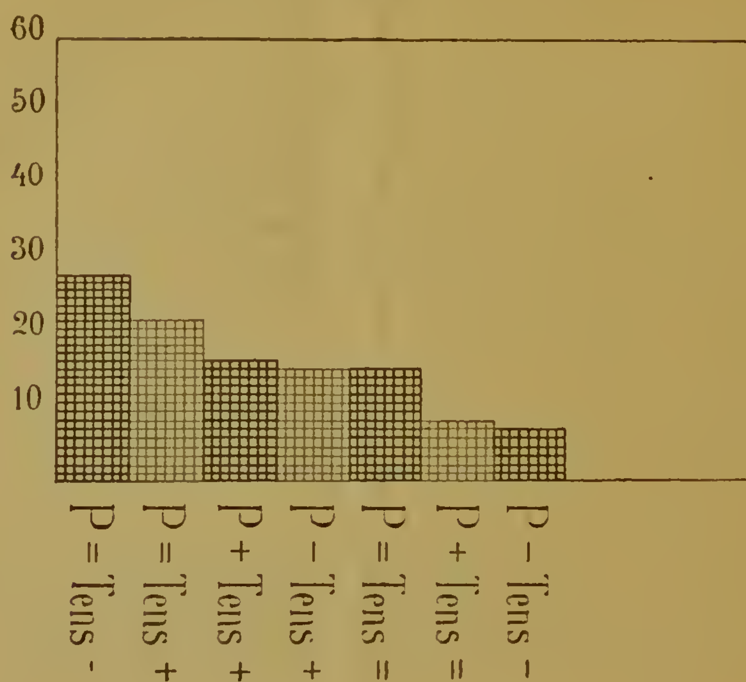
---

(1) Ad esempio, in un gruppo di *sette* casi particolarmente studiati sotto l'azione della forgenina in più riprese diverse iniettata, si ebbe: dieci volte non mutata la frequenza del polso, mentre diminuiva la tensione; nove volte è aumentata la pressione senza variazione nella frequenza del polso; sette volte si ebbe simultaneo aumento dei polsi e della pressione; sei volte aumento di tensione e diminuzioue dei polsi; pure sei volte inalterati i polsi e la tensione; tre volte diminuiti così i polsi che la pressione; tre volte polso più frequente con tensione immutata; non si verificò mai aumento del polso con minore tensione, nè tensione inalterata con polso più raro.

Il computo analogo rispetto gli elementi, che sono oggetto di questo studio, isolatamente presi, dimostra che la frequenza del polso, nei sette casi di cui ora parliamo, non si modificò venticinque volte, crebbe dieci volte e diminuì nove; la tensione invece crebbe ventidue volte, s'abbassò tredici volte, nove volte si mantenne uguale.

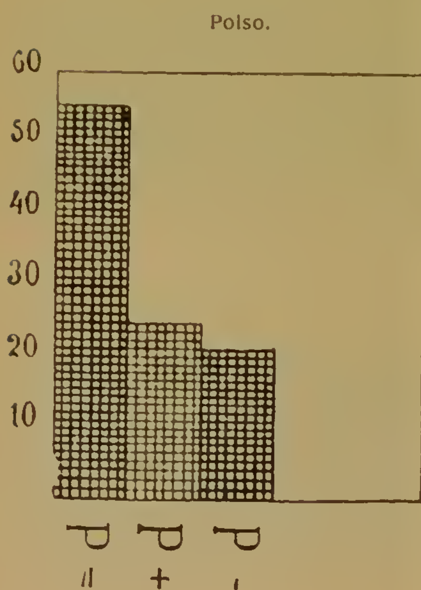
Questi dati numerici, riferiti ciascuno a 100, sono rappresentati schematicamente anche nei diagrammi più avanti riportati.

Diagramma rappresentante le percentuali dei reperti combinati sulla pressione e sul polso.

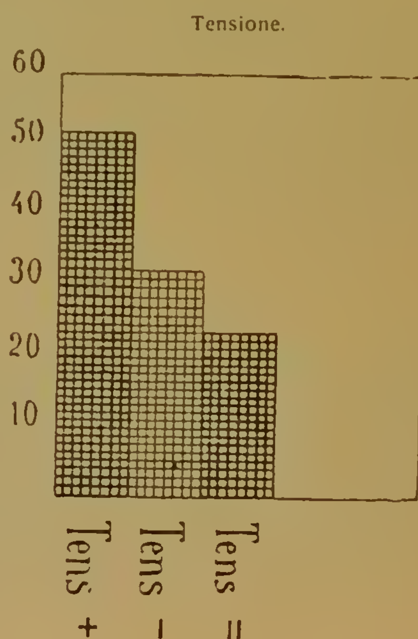


Diagrammi rappresentanti le percentuali dei reperti isolati del polso e della tensione.

Polso.



Tensione.



Così procedendo abbiamo posto in luce due fatti di non poca importanza nello studio degli effetti della forgenina sul cuore e sui vasi, fatti che ci sono rivelati dagli ultimi diagrammi, e cioè l' aumento della tensione arteriosa nel 50 % dei casi, e la nessuna variazione del numero dei polsi nel 56 % delle osservazioni. *Aumento della tensione senza aumento delle pulsazioni*, ecco il principio più saliente e fondamentale, al quale dovranno convergere le nostre ulteriori argomentazioni.

E innanzi tutto procuriamo di renderci conto delle numerose eccezioni all'assioma or ora formulato. Se esaminiamo gli sfigmogrammi della forgenina, confrontandoli con quelli dello stato normale, risulta in ogni caso la maggiore lunghezza della linea ascendente, in rapporto al più energico impulso sistolico del cuore ed ai costanti caratteri di maggiore pienezza e intensità del polso. Queste condizioni di fatto depongono evidentemente per una iperpressione, della quale anzi spiegano il meccanismo; e se nei nostri casi questo risultato in effetto non fu costante, essendosi ottenuta una discreta percentuale di tensione inalterata ed anche diminuita, dobbiamo cercare la ragione all' infuori del rimedio, nei molteplici fattori, non sempre valutabili, della pressione sanguigna o nelle speciali condizioni degli stessi malati.

Un'ultima considerazione torna pure in appoggio della azione ipertensiva della forgenina: se portiamo la nostra attenzione alle cifre che rappresentano nei singoli casi studiati le rispettive varie altezze di pressione allo stato normale e in quello di prova, vediamo che dopo la forgenina la tensione non scende mai sotto il livello più basso delle condizioni normali, mentre spesso supera gli ordinari valori più elevati.

Nei riguardi del polso, la sua frequenza si dimostrò stazionaria in una così elevata percentuale, che non discuteremo a lungo il significato di un tal reperto, tanto più se riflettiamo che oscillazioni più o meno ampie dei battiti cardiaci si possono verificare anche normalmente per cause insignificanti. Non daremo adunque gran peso alle relativamente basse percentuali, che rappresentano l'aumento dei polsi; ci soffermeremo invece sulla diminuzione delle pulsazioni verificatesi nel 20 % dei casi, perchè si presta ad una importante considerazione. Le variazioni numeriche del polso riscontrate rispettivamente nei nostri casi, allo stato normale, oscillano da 14 a 41 battute al minuto; nel periodo forgeninico invece da 5 a 22, notando altresì che le massime frequenze in questo secondo periodo non raggiungono mai le massime frequenze notate nello stato normale. Siamo quindi portati ad ammettere nella forgenina anche un'influenza regolatrice del numero dei polsi quando, come in parecchi dei nostri casi, esistono forti sbalzi per eretismo cardiaco e vasomotorio.

Dopo quanto abbiamo detto fin qui non ci lusinghiamo di poterci spiegare particolarmente i singoli reperti combinati della pressione e dei polsi; sono tali e tanti i fattori che determinano e modificano i due accennati fenomeni, che se riesce difficile dar ragione delle loro variazioni isolate, troppo ardua e vana impresa sarebbe quella di volere spiegare il meccanismo delle loro reciproche influenze. Ciò non ostante, considerando un po' attentamente il diagramma che rappresenta le percentuali dei reperti combinati, vediamo che le nostre argomentazioni sono anche da un tal punto di vista pienamente confermate.

Poche parole ancora sulle modificazioni che la forgenina determina nel tracciato sfigmografico; oltre l'accennato rialzo del tratto ascendente, il che indica una maggiore distensione della parete arteriosa per l' accresciuto impulso cardiaco, si nota una maggiore acutezza dell'angolo di passaggio della linea

ascendente a quella di discesa, la quale appare meno inclinata, di uguale lunghezza, con manifesti crotismi di elasticità e con elevazione di rimbalzo assai spiccata. Questi caratteri comuni a quasi tutti i nostri sfigmogrammi depongono chiaramente per *l'aumento* della *elasticità* e della *contrattilità* delle *pareti arteriose*, dopo la forgenina.

Non vogliamo omettere un ultimo rilievo, che ne è fornito dalla osservazione dei nostri diagrammi; se confrontiamo i caratteri del primo tratto di ciascuna curva, che corrisponde alle dosi iniziali di forgenina, coi caratteri dei segmenti terminali, che corrispondono alle ultime iniezioni, non troviamo essenziali differenze nè qualitative nè quantitative; la quale uniformità di effetti, sia all'inizio che alla fine del periodo di prova, dimostra che il nostro medicamento non si accumula nell'organismo e non dà mai luogo a fenomeni tossici o di esaltata attività.

Riepilogando il nostro ragionamento, ci crediamo autorizzati a formolare queste conclusioni, conforme all'indirizzo ed ai fini, che da principio si siamo imposti.

I.° La forgenina è attiva alla dose di un mezzo a due centgr.; la sua tolleranza è perfetta e costante; la sua azione è rapida, quasi immediata, e rapidamente si estingue, senza dar luogo a fenomeni di accumulo.

II.° La sua azione fondamentale consiste nell'aumento della tensione arteriosa senza variazione della frequenza del polso; e ciò primieramente in rapporto alla più intensa energia di contrazione del cuore, a carico sopra tutto della fase sistolica, e in secondo luogo all'esaltamento del tono vasale, dell'intensità, ampiezza e pienezza del polso.

III.° In casi di eretismo vasomotorio la forgenina esercita un'influenza sedativa e regolatrice sulla innervazione cardiovascolare.

Vediamo ora quali corollari pratici possiamo ricavare dal nostro studio. Noi crediamo di aver dimostrato che la forgenina è dotata di un potere cardiocinetico; di qui una prima domanda: potrà la forgenina sostituire la digitale, il cardiocinetico per eccellenza?

Rispondiamo subito di no, perchè diverso è il meccanismo d'azione delle sue sostanze. La forgenina non altera la frequenza dei battiti cardiaci; la digitale invece diminuisce il numero dei polsi, il qual risultato tiene all'allungamento della fase diastolica, mentre l'aumento digitalico della pressione e il rinforzo del polso sono piuttosto legati allo spasimo delle piccole arterie e al restringimento del letto periferico; per questi meccanismi la digitale riesce il rimedio classico e specifico dello scompenso cardiaco. All'infuori però di queste speciali condizioni cliniche, la forgenina per le sue proprietà cardiocinetiche dev' essere considerata un prezioso rimedio ausiliare della digitale. Noi sappiamo che la digitale vuole essere usata con prudenza, riservandola possibilmente ai casi di scompenso, per non esaurire prematuramente l'energia di riserva del miocardio; in condizioni quindi di semplice stanchezza del cuore senza fatti di iposistolia si potrà con vantaggio ricorrere alla forgenina quale tonico blando e privo dei pericoli inerenti all'accumulo. Parimenti nei più svariati disordini nervosi funzionali del cuore e dei vasi, la forgenina trova la sua razionale indicazione terapeutica, migliorando la instabilità funzionale, il tono generale, non che le eventuali moleste sensazioni dipendenti dal peculiare stato di debolezza ed irritabilità dell'innervazione cardiaca e vasomotoria.

Nelle infezioni generali, in cui sappiamo quanto valore abbia la cardiocinesi essendo il quadro clinico spesso dominato dal cuore, tornerà utile la

forgenina per la sua azione cardiotonica scevra da qualunque effetto tossico o di accumulo, quali si verificano ordinariamente coi comuni eccitanti (caffeina, alcool, stricnina ecc.).

Le accennate applicazioni pratiche della forgenina, ed altri problemi ad essa relativi, come la sua somministrazione per via orale e la sua innocuità a dosi più alte, formeranno oggetto di ricerche, che faranno seguito al presente studio preliminare; il quale chiarisce, intanto, le fondamentali proprietà cardiocinetiche dell'interessante formiato.

Milano, Giugno 1906.

Dott. A TORCHIO.